



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta/Farmakologian ja toksikologian osasto		Laitos Institution – Department Helsingin yliopisto	
TekijäFörfattare – Author Anne Penttinen			
Työn nimi Arbetets titel – Title Prolyylioligopeptidaasin merkitys MS-taudissa			
Oppiaine Läroämne – Subject Farmakologia			
Työn laji Arbetets art – Level Pro gradu		Aika Datum – Month and year 04-2010	Sivumäärä Sidoantal – Number of pages 82
<p>Tiivistelmä Referat – Abstract</p> <p>Prolyylioligopeptidaasi (POP, E.C. 3.4.21.26) pilkkoo pääosin lyhyitä alle 30 aminohapon peptideitä proliinin karboksyylipuolelta. Useissa tutkimuksissa POP:n toiminta on yhdistetty patofysiologisiin prosesseihin, kuten neurodegeneraatioon ja inflammaatioon. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa tutkimuksia, joissa olisi keskitytty POP-entsyymin toimintaan multippeli skleroosissa (MS). Ennakkotutkimus espanjalaisessa potilaskohortissa raportoi muuttuneita POP-aktiivisuustasoja relapsoivaa-remittovaa multippeli skleroosia (RR-MS) sairastavien potilaiden plasmassa verrattuna terveisiin kontroleihin. Myös endogeenisen POP-inhibiittorin tasot havaittiin tutkimuksessa kohonneiksi.</p> <p>Tämän tutkimuksen ensimmäisenä tavoitteena oli selvittää POP-aktiivisuustasot RR-MS-potilaiden ja terveiden kontrollien seerumi- ja selkäydinnesteinäytteissä suomalaisessa väestössä käyttäen kineettistä fluoresenssimittausta. Seerumin endogeenisen POP-inhibiittorin tasot määritettiin inkuboimalla rekombinantti POP:a (rPOP) seerumin kanssa ja laskemalla POP-aktiivisuuden prosentuaalinen lasku verrattuna basaali rPOP-arvoon (inhibitorinen kapasiteetti %). Tutkimuksen toisena tavoitteena oli puhdistaa ja karakterisoida seerumissa esiintyvä endogeeninen POP-inhibiittori. Tämän saavuttamiseksi suoritettiin erilaisia biokemiallisia ja biofysikaalisia kokeita, kuten lämpöresistenssin ja molekyylikoon määrittäminen. Lisäksi karakterisoinnissa käytettiin erilaisia kromatografisia menetelmiä (affiniteetti/anionin vaihto/hydrofobinen interaktio kromatografia) yhdistettynä geielektroforeesiin ja proteiinivärjäykseen.</p> <p>Mikään havaittu ero POP-aktiivisuudessa tai inhibiittoritasoissa terveiden kontrollien ja RR-MS-potilaiden välillä ei tavoittanut tilastollista merkitsevyyttä johtuen hyvin alhaisista pitoisuuksista kaikissa näytteissä. Kuitenkin trendi kaikissa mitatuissa parametreissa oli ennakkotutkimuksen mukainen. Siten tutkimusdata tukee perusteellisempia ja laajempia lisätutkimuksia POP:n roolista MS-taudissa.</p> <p>Kromatografisten ajojen jälkeen massaspektrometrinen analyysi identifioi endogeenisen POP-inhibiittorin panproteasi-inhibiittori α_2-makroglobuliiniksi. α_2-Makroglobuliini on myös yhdistetty MS-taudin patogeneesiin. Siten tämä tulos vahvistaa POP:n ja MS-taudin yhteyttä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords prolyylioligopeptidaasi, multippeli skleroosi, inhibiittori, α_2 -makroglobuliini, seerumi			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmasian tiedekunta, Farmakologian ja toksikologian osasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			